

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-188021

(43)Date of publication of application : 25.07.1995

(51)Int.Cl.

A61K 31/47

C07D401/04

(21)Application number : 05-327236 (71)Applicant : OTSUKA
PHARMACEUT CO
LTD

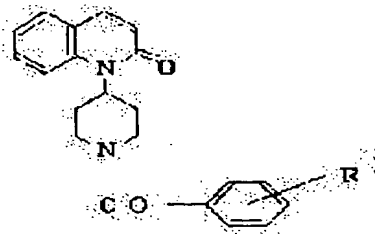
(22)Date of filing : 24.12.1993 (72)Inventor : CHIHARA TOMIHIKO
YAMAMURA
YOSHITAKA
IMAIZUMI TAKASHI
YAMADA YOSHIHISA
OGAWA HIDENORI
MORI TOYOKI
TOMINAGA MICHIAKI

(54) ANTIULCER AGENT

(57)Abstract:

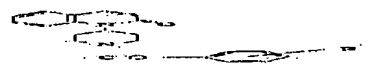
PURPOSE: To obtain a therapeutic agent for ulcers of digestive organs such as a gastric ulcer, a duodenal ulcer, etc., having excellent antiulcer activity and further protecting action on membranes of digestive tract, comprising a specific carbostyryl derivative or its salt as an effective component.

CONSTITUTION: A carbostyryl derivative of the formula (R1 is a lower alkoxy substituted with a lower alkanoylamino group, a carbon bond between positions 3 and 4 in the



carbostyryl skeleton is single bond or a double bond.) or its salt. An antiulcer agent comprising at least one compound selected from

1-[1-[4-(5-pyrrolidinylpentoxy)benzoyl]-4-piperidinyl]3,4-bishydrocarbostyry 5-dimethylamino-1-[4-(2-methylbenzoylamino) benzoyl]-2,3,4,5-tetrahydro-1H- benzazepine and 5-hydroxy-7-chloro-1-[2-methy l-4-(2-methylbenzoylamino) benzoyl]2,3,4,5-tetrahydro-1H-benzazepine as an effective component is prepared.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination]	25.10.1995
[Date of sending the examiner's decision of rejection]	
[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]	
[Date of final disposal for application]	
[Patent number]	2694319
[Date of registration]	12.09.1997
[Number of appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]	
[Date of extinction of right]	12.09.2000

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

特 1649

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-188021

(43) 公開日 平成7年(1995)7月25日

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/47	A C L			
C 0 7 D 401/04	2 1 1			

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 5 頁)

<p>(21) 出願番号 特願平5-327236</p> <p>(22) 出願日 平成5年(1993)12月24日</p>	<p>(71) 出願人 000206956 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地</p> <p>(72) 発明者 千原 遠見彦 大阪府大阪市東淀川区東中島2-24-24 東中島土井マンション111号室</p> <p>(72) 発明者 山村 由孝 徳島県板野郡北島町中村字明神下45番地の16</p> <p>(72) 発明者 今泉 隆 徳島県鳴門市撫養町南浜字東浜1-27</p> <p>(74) 代理人 弁理士 三枝 英二 (外4名)</p> <p style="text-align: right;">最終頁に続く</p>
---	--

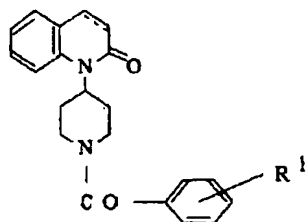
(54) 【発明の名称】 抗潰瘍剤

(57) 【要約】

【目的】 本発明の目的は、抗潰瘍剤を提供することにある。

【構成】 本発明の抗潰瘍剤は、一般式

【化1】

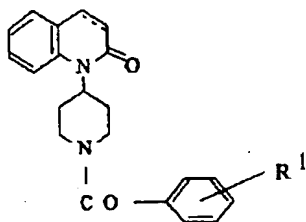


(式中R¹ は低級アルカノイル基置換低級アルコキシ基を示す。カルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。) で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩等を有効成分とするものである。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



〔式中R¹は低級アルカノイル基置換低級アルコキシ基を示す。カルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩、1-〔1-〔4-(5-ピロリジニルベンチルオキシ)ベンゾイル〕-4-ビペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、5-ジメチルアミノ-1-〔4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及び5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-〔2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンから選ばれる少なくとも1種を有効成分とする抗潰瘍剤。

【請求項2】 有効成分が1-〔1-〔4-(3-アセチルアミノプロポキシ)ベンゾイル〕-4-ビペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル又はその塩である請求項1記載の抗潰瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

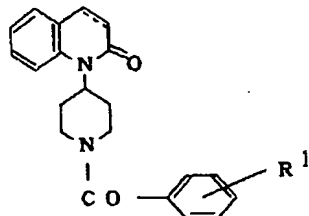
【産業上の利用分野】本発明は、抗潰瘍剤に関する。

【0002】

【発明の開示】本発明の抗潰瘍剤は、一般式(1)

【0003】

【化2】



(1)

【0004】〔式中R¹は低級アルカノイル基置換低級アルコキシ基を示す。カルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩、1-〔1-〔4-(5-ピロリジニルベンチルオキシ)ベンゾイル〕-4-ビペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、5-ジメチルアミノ-1-〔4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及び5-ヒドロキシ

2

-7-クロロ-1-〔2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンから選ばれる少なくとも1種を有効成分とするものである。

【0005】上記一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩は、特開平3-173870号公報に記載されており、それらがパソプレシン拮抗剤として有用であることも知られている。

【0006】本発明者らは、抗潰瘍剤を開発すべく種々研究を重ねるうちに、前記一般式(1)で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩、1-〔1-〔4-(5-ピロリジニルベンチルオキシ)ベンゾイル〕-4-ビペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、5-ジメチルアミノ-1-〔4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及び5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-〔2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンから選ばれる少なくとも1種、就中1-〔1-〔4-(3-アセチルアミノプロポキシ)ベンゾイル〕-4-ビペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル又はその塩が抗潰瘍剤として有用であることを見出し、ここに本発明を完成するに至った。

【0007】本発明の有効成分であるカルボスチリル誘導体は抗潰瘍作用を有し、例えば胃潰瘍、十二指腸潰瘍等の消化器系の潰瘍治療剤として有用である。また本発明の有効成分であるカルボスチリル誘導体は胃、十二指腸等の消化管粘膜保護作用をも有しており、潰瘍の予防及び治療剤として有用である。

【0008】上記一般式(1)において示される各基は、より具体的にはそれぞれ次の通りである。

【0009】低級アルカノイル基としては、例えばホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、tert-ブチルカルボニル、ヘキサノイル基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルカノイル基を例示できる。

【0010】低級アルカノイル基置換低級アルコキシ基としては、例えばアセチルアミノメトキシ、2-(ホルミルアミノ)エトキシ、1-(プロピオニルアミノ)エトキシ、3-(ブチリルアミノ)プロポキシ、3-(アセチルアミノ)プロポキシ、4-(イソブチリルアミノ)ブトキシ、5-(ペンタノイルアミノ)ベンチルオキシ、6-(ヘキサノイルアミノ)ヘキシルオキシ基等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

【0011】本発明で有効成分として用いられる化合物(1)の内、酸性基を有する化合物は、薬理的に許容し得る塩基性化合物と塩を形成し得る。かかる塩基性化合物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化カリウ

ム、水酸化リチウム、水酸化カルシウム等の金属水酸化物、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属炭酸塩又は重炭酸塩、ナトリウムメチラート、カリウムエチラート等のアルカリ金属アルコラート等を例示することができる。また、本発明において有効成分とする化合物(1)中、塩基性基を有する化合物は、通常の薬理的に許容される酸と容易に塩を形成し得る。かかる酸としては、例えば硫酸、硝酸、塩酸、臭化水素酸等の無機酸、酢酸、p-トルエンスルホン酸、エタンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、安息香酸等の有機酸を例示することができる。

【0012】本発明の抗潰瘍剤は、一般的な医薬製剤の形態で用いられる。製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤あるいは賦形剤を用いて調製される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤(液剤、懸濁剤等)、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来よりよく知られている各種のものを広く使用することができる。その例としては、例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸糖の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥デンプン、アルギン酸ナトリウム、カンテン末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、デンプン等の保湿剤、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤を使用できる。さらに錠剤は必要に応じて通常の削皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠あるいは二重錠、多層錠とすることができる。丸剤の形態に成形するに際しては、担体としてこの分野で従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばブドウ糖、乳糖、デンプン、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、カンテン等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成形するに際しては、担体として従来公知のものを広く使用できる。その例としては、例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコール

のエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を挙げることができる。カプセル剤は常法に従い通常有効成分化合物を上記で例示した各種の担体と混合して硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調製される。注射剤として調製される場合、液剤、乳剤及び懸濁剤は殺菌され、かつ血液と等張であるのが好ましく、これらの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野において慣用されているものをすべて使用でき、例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。なお、この場合等張性の溶液を調製するに充分な量の食塩、ブドウ糖あるいはグリセリンを医薬製剤中に含有せしめてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に必要に応じて着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品を医薬製剤中に含有させることもできる。ペースト、クリーム及びゲルの形態に成形するに際しては、希釈剤としてこの分野で従来公知のものを広く使用でき、例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を例示できる。

【0013】本発明の抗潰瘍剤中に含有されるべき有効成分化合物の量としては、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤組成物中に約1~70重量%、好ましくは約5~50重量%とするのがよい。

【0014】本発明の抗潰瘍剤の投与方法は特に制限はなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じた方法で投与される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤の場合には、経口投与される。また注射剤の場合には単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、更に必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤の場合には直腸内投与される。また軟膏剤の場合には塗布される。

【0015】本発明の抗潰瘍剤の投与量は、用法、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分化合物の量が、一日当たり体重1kg当たり、約0.6~50mg程度とするのがよい。また投与単位形態の製剤中には、有効成分化合物が約10~1000mgの範囲で含有されるのが望ましい。

【0016】

【実施例】以下、本発明を更に詳細に説明するため、本発明抗潰瘍剤の製剤例を挙げ、有効成分化合物の試験例を挙げる。

【0017】製剤例1

1- {1- {4- (3-アセチルアミノプロポキシ) ベンゾイル} -4-ピペリジニル} -
3, 4-ジヒドロカルボスチリル

150g

5

アビセル (商標名, 旭化成社製)	40 g
コーンスターチ	30 g
ステアリン酸マグネシウム	2 g
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	10 g
ポリエチレングリコール-6000	3 g
ヒマシ油	40 g
エタノール	40 g

本発明有効成分化合物、アビセル、コーンスターチ及びステアリン酸マグネシウムを混合研磨後、糖衣R10mmのキネで打錠する。得られた錠剤をヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリエチレングリコール-6000、ヒマシ油及びエタノールからなるフィルムコーティング剤で被覆を行ない、フィルムコーティング錠を製造する。

【0018】製剤例2

5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン	150 g
クエン酸	1.0 g
ラクトース	33.5 g
リン酸ニカルシウム	70.0 g
ブルロニックF-68	30.0 g
ラウリル硫酸ナトリウム	15.0 g
ポリビニルピロリドン	15.0 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス1500)	4.5 g
ポリエチレングリコール (カルボワックス6000)	45.0 g
コーンスターチ	30.0 g
乾燥ステアリン酸ナトリウム	3.0 g
乾燥ステアリン酸マグネシウム	3.0 g
エタノール	適量

本発明有効成分化合物、クエン酸、ラクトース、リン酸ニカルシウム、ブルロニックF-68及びラウリル硫酸ナトリウムを混合する。

【0019】上記混合物をN0.60スクリーンでふるい、ポリビニルピロリドン、カルボワックス1500及び同6000を含むアルコール製溶液で湿式粒状化する。必要に応じてアルコールを添加して粉末をペースト状塊にする。コーンスターチを添加し、均一な粒子が形成されるまで混合を続ける。混合物をN0.10スクリーンを通過させ、トレイに入れ、100℃のオーブンで12~14時間乾燥する。乾燥粒子をNo.16スクリーンでふるい、乾燥ラウリル硫酸ナトリウム及び乾燥ステアリン酸マグネシウムを加えて混合し、打錠機で所望の形状に圧縮する。

【0020】上記の芯部をワニスで処理し、タルクを撒

6

布し、湿気の吸収を防止する。芯部の周囲に下塗り層を被覆する。内服用のために十分な回数のワニス被覆を行なう。錠剤を完全に丸く且つ平滑にするために更に下塗り層及び平滑被覆が適用される。所望の色合が得られるまで着色被覆を行なう。乾燥後、被覆錠剤を磨いて均一な光沢の錠剤にする。

【0021】薬理試験方法

SD系雄性ラットは日本チャールズリバーから購入し、試験に用いるまで室温、湿度、明暗の調節された動物飼育室にて、水及び餌を自由に与えて飼育した。このような体重350~450gのラットを用い、24時間絶食、2時間絶水した後、75%エタノール溶液を1ml経口投与することによりエタノール誘発胃潰瘍を作成した。エタノール投与1時間後にラットを断頭屠殺し、胃を摘出、3%ホルマリンで固定した後、大湾に沿って切開し、画像解析装置(ニコン、LUXE2D)により胃面積及び障害面積を測定した。前胃部分を除いた全体の面積に対する障害部分の面積の割合を求め、百分率の値で表わした。

【0022】供試化合物としては、下記に示すものを用い、以下に示す用量でエタノール投与30分前に経口投与した。

【0023】供試化合物1: 1-[1-(4-(3-アセチルアミノプロポキシ)ベンゾイル)-4-ピペリジン]-3, 4-ジヒドロカルボスチリル

供試化合物2: 5-ジメチルアミノ-1-[4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル]-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン

供試化合物1及び供試化合物2は5%アラビアゴムに懸濁し、100mg/kg経口投与を行なった。投与容量は1ml/kgとし、コントロール群には同じ容量の5%アラビアゴム溶液を投与した。尚、エタノール及び懸濁に用いたアラビアゴム(アカシア)は和光純薬(株)製の特級試薬を用いた。

【0024】コントロールに対する胃潰瘍の抑制率(%)を求め、70%以上を++、10%以上70%未満を+、10%未満を-と評価し、その結果を表1に示した。

【0025】

【表1】

供試化合物	抗潰瘍作用
1	+
2	+
コントロール	-

【手続補正書】

【提出日】平成6年4月7日

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

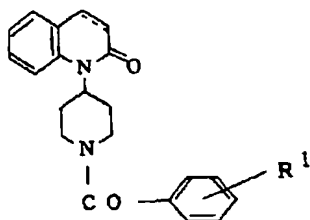
【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



〔式中R¹は低級アルカノイルアミノ基置換低級アルコキシ基を示す。カルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩、1-〔1-〔4-(5-ピロリジニルベンチルオキシ)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、5-ジメチルアミノ-1-〔4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及び5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-〔2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンから選ばれる少なくとも1種を有効成分とする抗潰瘍剤。

【請求項2】 有効成分が1-〔1-〔4-(3-アセチルアミノプロポキシ)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル又はその塩である請求項1記載の抗潰瘍剤。

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0004

【補正方法】変更

【補正内容】

【0004】 〔式中R¹は低級アルカノイルアミノ基置換低級アルコキシ基を示す。カルボスチリル骨格の3位及び4位の炭素間結合は一重結合又は二重結合を示す。〕で表わされるカルボスチリル誘導体又はその塩、1-〔1-〔4-(5-ピロリジニルベンチルオキシ)ベンゾイル〕-4-ピペリジニル〕-3, 4-ジヒドロカルボスチリル、5-ジメチルアミノ-1-〔4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピン及び5-ヒドロキシ-7-クロロ-1-〔2-メチル-4-(2-メチルベンゾイルアミノ)ベンゾイル〕-2, 3, 4, 5-テトラヒドロ-1H-ベンゾアゼピンから選ばれる少なくとも1種を有効成分とするものである。

【手続補正3】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0010

【補正方法】変更

【補正内容】

【0010】 低級アルカノイルアミノ基置換低級アルコキシ基としては、例えばアセチルアミノメトキシ、2-(ホルミルアミノ)エトキシ、1-(プロピオニルアミノ)エトキシ、3-(ブチリルアミノ)プロポキシ、3-(アセチルアミノ)プロポキシ、4-(イソブチリルアミノ)ブトキシ、5-(ペンタノイルアミノ)ベンチルオキシ、6-(ヘキサノイルアミノ)ヘキシルオキシ等の炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシアミノ基を有する炭素数1~6の直鎖又は分枝鎖状アルコキシ基を例示できる。

フロントページの続き

(72)発明者 山田 能久

徳島県鳴門市大津町木津字内田4番地の7

(72)発明者 小川 英則

徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬西ノ越25番地の18

(72)発明者 森 豊樹

徳島県鳴門市撫養町大桑島字北の浜48番地

(72)発明者 富永 道明

徳島県板野郡上板町高磯310番地の6